

Danilo Janjic, Cédric Gillabert

Medikamentöse Behandlung der Hyperglykämie: Was gibt es Neues?

Seminar-Bericht von der SFD Conference 29.–30. August 2013 in Bern

Seit Juni 2012 haben die europäischen und amerikanischen akademischen Gesellschaften für Diabetologie (EASD, ADA) gemeinsam neue Empfehlungen zur Behandlung der Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 formuliert [1].

Vorweg weisen wir darauf hin, dass andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Tabakkonsum, Bewegungsarmut) im Folgenden nicht berücksichtigt werden, obschon deren Behandlung ebenso wichtig ist wie die der Hyperglykämie.

Patient steht im Zentrum

Neu an den Empfehlungen ist vor allem, dass der Patient im Zentrum steht. Der HbA1c-Zielwert wird gemäss den individuellen Bedürfnissen des Patienten festgelegt und die diversen Therapieschemata flexibler auf ihn zugeschnitten. Der Patient wird aktiv in alle Entscheidungen einbezogen und seine Lebensqualität ist ein wichtiges Kriterium.

Die Experten [2] stützen sich auf klinische Daten aus neueren, umfangreichen klinischen Studien (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT). Tabelle 1 gibt einige Kommentare wieder, die sich hieraus ergaben.

Allgemeine Empfehlungen zur Festsetzung eines Blutzuckerzielwertes

Die Experten nennen eine Anzahl biopsychosoziale Parameter, die differenziert beurteilt werden müssen und bei der Festsetzung des Zielwertes für den Blutzucker, von sehr streng (HbA1c <6.5%) bis wenig streng (HbA1c >8.5%), berücksichtigt werden sollten (Tab. 2). Für den Hausarzt, der eine patientenzentrierte Medizin betreibt, scheinen die meisten dieser Beurteilungskriterien selbstverständlich. Neu ist allerdings, dass die Dauer des Diabetes als bestimmender Faktor einbezogen wird. Angesichts der Irreversibilität der im Früh-

Tabelle 1

Klinische Beurteilung einer Langzeitbehandlung für Diabetes.

Anzahl und Schwere der Hypoglykämien lagen in den Gruppen mit intensiver Behandlung höher als in den Kontrollgruppen, während die relative Senkung des HbA1c insgesamt bescheiden blieb (etwa 0.9%).

In der ACCORD-Studie lag die Gesamtmortalität in der behandelten Gruppe höher, was zum vorzeitigen Studienabbruch nach drei Jahren führte.

Nur die Komplikationen aufgrund der Mikroangiopathie (Nephropathie, Retinopathie) wurden durch die intensive Behandlung in der Mehrzahl der Studien offenbar verhütet.

Bei der Prävention von Makroangiopathien (Infarkt, CVI) war der Nutzen sehr klein und viel geringer als z. B. derjenige einer Behandlung mit Antihypertensiva oder Statinen, ob der Patient nun hypercholesterinämisch war oder nicht.

Eine intensive Therapie verlangsamte weder das Fortschreiten einer bestehenden Niereninsuffizienz noch bestehender Koronarerkrankungen oder zerebrovaskulärer Insulte.

stadium durch die Hyperglykämie verursachten Gewebeläsionen (*legacy effect*) ist sehr zu empfehlen, sich unmittelbar nach Diagnosestellung ein ehrgeiziges Behandlungsziel vorzunehmen und dieses möglichst lange durchzuhalten. Bei einem lange bestehenden Diabetes kann man sich dagegen eher mit einem weniger anspruchsvollen Ziel zufrieden geben. Ähnlich ist die Situation bei betagten, polymorbiden Patienten. Bei bereits nachgewiesener Koronarerkrankung ist ein solches Vorgehen angesichts der mit Hypoglykämien verbundenen kardialen Risiken besonders angebracht. Des Weiteren ist nicht nachgewiesen, dass eine bessere Blutzuckerkontrolle das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz verlangsamt, wenn diese einmal vorliegt.

Wie soll man ethisch darüber urteilen, dass beschränkte Motivation und limitierte Ressourcen beim Patienten Kriterium für den angestrebten Zielwert für HbA1c sein sollen? Ist Verständnis dafür angebracht, dass man bei Patienten mit geringer Motivation für die Behandlung weniger Anforderungen stellen soll? Soll man es als unvermeidlich hinnehmen und akzeptieren, dass man so vorgehen soll, wie der Patient tickt, sich «seinem Niveau» anpassen, zwar nicht auf therapeutische Erziehung und Motivationsgespräche verzichten, aber schliesslich «weniger gute Blutzuckerwerte» akzeptieren muss? Ja, sicher. Zudem darf man objektive materielle Einschränkungen (Versorgungsstruktur, Gesundheitssystem) nicht unterschätzen, die in manchen Ländern, wenn auch vielleicht weniger in der Schweiz, sowohl auf individueller wie kollektiver Ebene offensichtlich bestehen. Wie viele Patienten äussern doch Zweifel in Anbetracht der hohen Kosten der neuen Antidiabetika! In der Praxis nicht auf diese «subjektiv-objektiven» Bedenken einzugehen kann sich ungünstig auf Therapietreue und die ganze therapeutische Beziehung auswirken.

Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung der Hyperglykämie

Neu gegenüber früheren «Guidelines» ist der Verzicht auf Algorithmen. Die Experten räumen ein, dass evidenzbasierte Daten fehlen, die Empfehlungen für eine streng strukturierte Vorgehensweise erlauben würden. Im Laufe der letzten fünf Jahre sind zudem neue Medikamente eingeführt worden, zu denen noch keine kontrollierten Langzeitstudien vorliegen. Sie haben die Auswahl an medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten und -strategien verändert. Mit der demnächst erwarteten Einführung neuer Medikamentenklassen wie Na-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT2)-Inhibitoren und langwirksamer injizierbarer Inkretine dürfte die Situation noch komplexer werden.

Die derzeitigen Empfehlungen lassen sich in drei Stufen unterteilen. Bei jeder Änderung in der Behandlung muss der Patient im Zentrum stehen und die Massnahmen sind daher stets mit ihm auszuhandeln:

1. Ein früher Einsatz von *Metformin* ist immer (und nicht nur bei adipösen Patienten) zu empfehlen. Änderungen im Lebensstil (Ernährung, körperliche Aktivität, Gewichtsabnahme), sind nach

wie vor unverzichtbar. Metformin ist bei Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 ml/Min) kontraindiziert und kann einen Vitamin-B12-Mangel verursachen, was zu kontrollieren ist.

2. Ob ein zweites und drittes Medikament zum Einsatz kommt, hängt von der klinischen Beurteilung ab: Schwere der Hyperglykämie, Erfahrung des Arztes, Eigenschaften der Medikamente (Dosierung, Nebenwirkungen, Kosten, Wirksamkeit) sowie Eigenschaften des Patienten (Alter, Fettleibigkeit, ethnische und genetische Faktoren, kardiale Begleiterkrankungen, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz):
 - *Sulfonylharnstoff und DPP-4-Inhibitoren*: Erstere sind seit langem bekannt, weniger teuer, rufen öfter Hypoglykämien hervor und bewirken eine Gewichtszunahme. Letztere sind gut verträglich (ausser Hautunverträglichkeit und sehr seltenen Fällen von Pankreatitis), sind etwas weniger wirksam in Bezug auf HbA1c (ohne Unterschied zwischen den verschiedenen Klassen), und die Dosierung lässt sich weniger fein einstellen. Eine orale Dreifachtherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff und DPP-4-Inhibitoren stellt eine wirksame Option vor einer Insulinbehandlung dar.
 - *Thiazolidin*: nachdem zunächst viel Hoffnung in diese Wirkstoffgruppe gesetzt wurde, muss Pioglitazon, als einziger Vertreter auf dem Markt, in Anbetracht seiner Risiken mit grosser Vorsicht eingesetzt werden (absolute Kontraindikationen sind Herzinsuffizienz NYHA III, Blasenkrebs und Osteoporose). Es ist aber, neben Metformin, das einzige Medikament, das die Insulinsensibilität steigert, keine Hypoglykämie hervorruft und das HDL-Cholesterin erhöht. Es kann zudem die Veränderung der Serum-Transaminasen bei nichtalkoholischer Steatohepatitis mildern.
 - *Injizierbare Inkretine*: Liraglutid wird 1x täglich und Exenatid 2x täglich oder als Retardinjektion 1x wöchentlich verabreicht. Unerwünschte Wirkungen sind Nausea und Erbrechen zu Beginn der Behandlung, Hypoglykämie, selten Pankreatitis (Kontrolle von Lipase und Amylase notwendig). Vorteile sind Gewichtsabnahme und eine gute Synergie mit langsam wirkendem Insulin. Sie stellen eine echte Alternative zu Insulin dar, wahrscheinlich noch wirksamer bei eher frühem Beginn der Behandlung. Die Kombination mit einem DPP-4-Inhibitor bringt nichts.
 - Auf weitere insulinfreie Behandlungsmöglichkeiten, die im Originalartikel [1] erwähnt, aber in der Schweiz kaum oder gar nicht eingesetzt werden, wird hier nicht eingegangen.
3. *Insulin*: wegen der für Diabetes Typ 2 charakteristischen progressiven Dysfunktion der Beta-Zellen wird oft früher oder später eine Therapie mit Insulin unumgänglich, meist in Kombination mit oralen Antidiabetika. Die hauptsächlich unerwünschten Wirkungen sind Gewichtszunahme und Hypoglykämien. Insulin ist immer noch das bei weitem wirksamste Medikament, sei es als Drittmedikament in einer Kombinationstherapie oder bei HbA1c-Werten >9.0%. Es wird geraten, mit einem langsam wirkenden Präparat in einer Dosierung von 0.2 U/kg/Tag zu beginnen und die Dosis in wöchentlichen Abständen nach und nach je nach Nüchternblutzucker anzupassen. In Fällen, wo eine Gesamtdosis des langsam wirkenden Insulins über 0.5 U/kg/Tag nötig ist, muss man zur Korrektur postprandialer Spitzen oft rasch wirkendes Insulin beifügen oder fixe Kombinationen ver-

Tabelle 2

Biopsychosoziale Kriterien, die bei der Behandlung einer Hyperglykämie zu berücksichtigen sind.

Einstellung des Patienten und dessen Bereitschaft, sich anzustrengen
Lebenserfahrung
Ressourcen, Unterstützung
Dauer des Diabetes
Nachgewiesene vaskuläre Komplikationen
Wichtige Begleiterkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz)

wenden. Der Nutzen von Therapien mit mehreren Injektionen bleibt allerdings meist bescheiden. In solchen Situationen sind häufige Selbstkontrollen sehr wichtig.

Zusammenfassung

- Die Gesamtbehandlung des Diabetikers muss alle kardiovaskulären Risikofaktoren mit einbeziehen.
- Ernährung, körperliche Aktivität und Aufklärung bilden Basis jedes Behandlungsprogramms beim Diabetes Typ 2.
- Blutzuckerzielwerte und Behandlungsmodalitäten müssen individuell auf jeden Patienten zugeschnitten werden.
- Soweit keine Kontraindikationen vorliegen, ist Metformin nach wie vor Therapie der ersten Wahl.
- Eine Kombination von Metformin mit einem oder zwei oralen Antidiabetika ist sinnvoll zur Minimierung der Nebenwirkungen. Die Wahl erfolgt aufgrund der Erfahrung des Arztes und der Vorlieben des Patienten.
- Früher oder später brauchen viele Patienten Insulin als Mono- oder Kombinationstherapie.
- Sämtliche Entscheide sollten soweit möglich mit dem Patienten erfolgen und auf dessen Vorlieben, Bedürfnisse und Werte zugeschnitten sein.

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55:1577–1596.
- 2 Ismail-Beigi F, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011; 154:554–559.

Korrespondenz:

Dr. med. Danilo Janjic
Unité de Médecine de Premier Recours
Faculté de médecine de Genève
9 avenue de Champel
1211 Genève 4
djanjic[at]groupemedical.ch